Aus dem Zentrallaboratorium des Krankenhauses der Jüdischen Gemeinde
zu Berlin — Leiter: Prof. Dr. Martin Jacoby

Über die gerinnungsfördernde Wirkung der Frauenmilch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Siegfried Adler
aus Schlüchtern

Tag der Promotion: 1. April 1937

Druck Paul Brandel, Berlin SO 16.

M 128

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Adolf Bickel
Korreferent: Prof. Dr. Gustav v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Freunde
Max Goldschmidt

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535708_0266

In neuerer Zeit sind zwei Mittel in die Klinik eingeführt worden, die für die Blutstillung, hauptsächlich für die Blutstillung bei Hämophilen, ein gewisses Interesse erlangt haben. Im Jahre 1924 wiesen H. Violle und L. de Saint-Rat (31, 32) darauf hin, daß Pektinstoffe, wenn sie parenteral verabreicht werden, blutstillend wirken. Auch andere französische Kliniker, z. B. Maréchal (19), haben bei der Anwendung von Pektinstoffen gute Ergebnisse erzielt. R. Feissly (10) konnte dann sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen die Resultate von Violle und de Saint-Rat bestätigen. In Deutschland wurden die Pektine in größerem Maßstabe wohl zuerst von Gohrbandt (11) angewandt, der auf dem Chirurgen-Kongreß 1935 über Erfolge mit dem von ihm angewandten Pektinpräparat Sango-Stop (S-St.) berichten konnte. Die Angaben Gohrbandts wurden in letzter Zeit von Wichmann (33), Kochs (15), Sack (23), Feriz (9), die bei Anwendung sehr gute Ergebnisse erzielten, bestätigt.

Experimentell wurde die Pektinwirkung zuerst von Otto Riesser (21, 22) genauer untersucht. Er verwandte zu seinen Arbeiten das Apfelpektin Sangostop (S-St.).

Als wirksames Agens der Pektine sieht Riesser die von F. Ehrlich als Bestandteil der Pektine nachgewiesene Galakturonsäure an. Riesser bestätigte die schon von Feissly angegebene Tatsache, daß Pektine in vitro keinen Einfluß auf die Blutgerinnung haben, ja eher etwas verzögernd als beschleunigend wirken. Im Tierversuch sind sie sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Verabreichung wirksam. Da neutralisierte Pektinlösungen wirkungslos sind, und die Galakturonsäure-Präparate in vitro keine Gerinnungsbeschleunigung hervorrufen, nimmt Riesser an, daß die Pektine, d. h. die Galakturonsäuren, infolge ihrer sauren Eigenschaft indirekt durch Freimachen von Thrombokinase aus den Gewebsendothelien wirken. Er beweist seine Ansicht damit, daß es ihm gelingt, mit schwachen Säuren, z. B. Milchsäure, denselben Effekt wie mit Pektinen hervorzurufen. B. Brahn, A. Klarenbeek und T. Langner (7) konnten im Tierversuch mit einer anderen Methode dieselben Ergebnisse wie Riesser erzielen.

Während man es bei den Pektinen mit Stoffen zu tun hat, die erst lange Zeit nach ihrer Verabreichung wirksam werden — ihr Wirkungsoptimum liegt bei oraler Zufuhr zwischen der fünften und der achten Stunde — fand Solé (26) im Jahre 1931, daß frische Frauenmilch, auf blutende Wunden gebracht, sehr schnell blutstillend wirkt, ja, daß dieses Mittel in der Schnelligkeit der Wirkung und dadurch, daß es einen besonders festen Blutkuchen entstehen läßt, allen bis jetzt bekannten Hämostyptica überlegen ist.

Schon längere Zeit weiß man, daß die Körpersäfte einen Einfluß auf die Blutgerinnung haben. So hat Masayuki Takashima (28, 29) systematisch Speichel, Magensaft, Galle, Harn, Transsudat und Exsudat auf ihre Wirkung auf die Blutgerinnung hin untersucht. Er fand bei allen einen Einfluß, teils hemmend (Galle, Exsudat), teils fördernd (Speichel, Harn, Transsudat). Magensaft ist je nach seiner Acidität fördernd oder hemmend. Keines dieser Mittel hat bisher Eingang in die Klinik als Hämostyptikum gefunden. Dagegen fand die Muttermilch bald bei schweren Blutungen Anwendung. So berichten Trauner (30), Salzer (24), Dimmel (8), Grunke (12), Solé (27) sowie Kraszewski (14) und Lindenfeld (16) über gute Ergebnisse in der chirurgischen, urologischen und otologischen Praxis, hauptsächlich bei Operationen an Hämophilen.

Solé hat sich weiterhin mit den Eigenschaften der wirksamen Substanz in der Frauenmilch beschäftigt. Er fand, daß die wirksame Substanz nur in Frauenmilch vorkommt, während sie in der Milch von Tieren fehlt. Kraszewski und Lindenfeld, die vergleichende Versuche über die gerinnungsfördernde Wirksamkeit der Milch verschiedener Tierarten anstellten, konnten nachweisen, daß in der Schafmilch in geringer Menge ein blutgerinnungsfördernder Stoff vorhanden ist. Weiterhin wies Solé nach, daß Kolostrum sowie die Milch fiebernder Frauen keine Gerinnungsbeschleunigung bewirken. Das Wirkungsoptimum der Milch liegt zwischen dem 14. und 30. Tag der Stillzeit. Zu seinen Versuchen nahm Solé nur ganz frische Milch, da durch längeres Stehen eine Schädigung der blutgerinnungsfördernden Substanz auftritt. Erhitzen auf 80 Grad schädigt, auf 100 Grad zerstört die Wirkung. Bei den Versuchen, aus der Muttermilch einen wirksamen Extrakt darzustellen, fand Solé, daß nach dem Zentrifugieren die gerinnungsaktive Substanz im Rahm angereichert ist. Aus dem Rahm gewann er durch Extraktion mit Aceton einen Rückstand, der blutgerinnungsfördernd wirkte und aus dem er mit Wasser die gerinnungsaktive Substanz extrahieren konnte. Allerdings war dieser Extrakt nicht so wirksam wie native Muttermilch. Während Solé Versuche über die physikalischen und chemischen Eigenschaften der blutgerinnungsfördernden Substanz anstellte, versuchten Kraszewski und Lindenfeld (14) zu erfahren, welche Stellung die Muttermilch im Blutgerinnungssystem einnimmt. Sie stellten ihre Versuche mit Oxalat- bzw. Citratplasma an und untersuchten systematisch, ob Muttermilch im Blutgerinnungssystem infolge ihres Calciumgehaltes oder als Thrombin, Prothrombin oder Thrombokinase (Cytozym) wirkt.

Da Muttermilch sowohl oberhalb als unterhalb der optimalen Rekalzifikationszone Gerinnung hervorruft, konnten sie die Wirkung des Muttermilch-Kalziums ausschließen.

Da es niemals gelang, Citrat- bzw. Oxalatplasma oder reine Fibrinogenlösung durch Muttermilch allein, d. h. ohne Calciumzusatz, zur Gerinnung zu bringen, konnten Kraszewski und Lindenfeld eine Thrombinwirkung ausschließen. Gegen die Annahme

eines Thrombins spricht auch, wie Solé hervorhebt, daß die Muttermilch ihre Wirksamkeit erst bei einer Temperatur von 100 Grad verliert, während Thrombin beim Erwärmen auf 56 Grad wirkungslos wird. Es konnte sich also nur noch um ein Prothrombin oder eine Thrombokinase handeln. Kraszewski und Lindenfeld brachten zur Prüfung dieser Frage stark gerinnungsaktiven Rinderherzextrakt, Muttermilch und Calciumchlorid zusammen. Wäre Muttermilch ein Prothrombin, so müßte jetzt unter der Wirkung von Thrombokinase und Calcium Thrombin entstehen, das Oxalatplasma bzw. Fibrinogenlösung ohne Calciumzusatz zur Gerinnung bringen müßte. Dieser Effekt trat nicht ein. Umgekehrt gelang es jedoch, durch Einwirkenlassen von Muttermilch und Calciumchlorid auf gereinigtes Prothrombin ein Thrombin zu erzeugen. Daraus schließen Kraszewski und Lindenfeld, daß Muttermilch als Cytozym, d. h. als Thrombokinase wirkt, und daß sich ihre gesamte Wirkung durch diese Stellung im Blutgerinnungssystem erklären läßt.

Der Einwand, den Solé gegen den Schluß von Kraszewski und Lindenfeld erhebt, daß das blutgerinnungsfördernde Prinzip der Frauenmilch doch ein Thrombin sein könne, da es Moro und Hamburger (20) gelungen sei, durch Muttermilch allein, d. h. ohne Calciumzusatz, Hydrocelenflüssigkeit zum Gerinnen zu bringen, ist meiner Ansicht nach nicht allzu schwerwiegend. Schreiben doch Hamburger und Moro wörtlich über ihre Versuche: „Daß wir es hier tatsächlich mit einer echten Gerinnungserscheinung zu thun haben, geht unter Anderem, ganz abgesehen von dem Aussehen, welches das Endproduct der Reaction bietet, schon daraus hervor, daß die Gerinnung nach Milchzusatz ausbleibt, wenn vorher die Hydrokelenflüssigkeit durch oxalsaures Ammon entkalkt wurde." Ich glaube, einen deutlicheren Hinweis auf die Rolle des Kalziums beim Gerinnungsvorgang kann man sich kaum wünschen. Diese Versuche sprechen sicher eher für als gegen die Thrombokinaseeigenschaft des blutgerinnungsfördernden Mittels der Frauenmilch. Am Schluß ihrer Arbeit weisen Moro und Hamburger noch besonders darauf hin, daß der wirksame Stoff der Frauenmilch schon wegen seiner größeren Thermostabilität nicht mit dem Thrombin Alexander Schmidt's identisch sein könne, Kraszewski und Lindenfeld deuten weiterhin einen Antagonismus zwischen Heparin und Muttermilchwirkung an. Ich habe in meiner Arbeit diese Wirkung zahlenmäßig zu beweisen versucht. Ich habe gefunden, daß durch steigende Mengen von Heparin die Muttermilchwirkung aufzuheben ist. Dabei ist es von keiner Bedeutung, ob das Heparin nach Ansicht von Howell (13) als Antiprothrombin oder nach der Ansicht von Mellanby (18), Schmitz und Kühl (25) als Antithrombin wirkt. In dem ersteren Falle würde es das Prothrombin binden und es daran hindern, mit Thrombokinase und Calcium Thrombin zu bilden, im zweiten Falle würde es das fertig gebildete Thrombin in seiner Einwirkung auf das Fibrinogen hemmen. In jedem Falle müßte bei geringer Dosis eine Gerinnungsverzögerung,

bei großer Dosis eine Gerinnungshemmung auftreten. Diese Versuche waren für mich insofern wichtig, als sie mir zeigten, daß es Stoffe gibt, die die Muttermilchwirkung aufheben. Meine Aufgabe bestand nämlich darin, die von Solé, Kraszewski und Lindenfeld gemachten Versuche zu wiederholen und darüber hinaus zu prüfen, ob die in der Muttermilch vorhandene gerinnungsaktive Substanz Antigencharakter hat oder nicht.

Über die Antigenwirkung blutgerinnungsfördernder Substanzen wurden bisher zweimal Untersuchungen angestellt. Bereits im Jahre 1901 gelang es Bordet und Gengou (5), ein Antifibrinferment zu erzeugen. Sie behandelten Meerschweinchen mit frischem Kaninchenserum oder mit gerade zur Gerinnung gebrachtem Kaninchenplasma vor. Setzten sie zu Gänseblut, das sie in paraffinierten Gefäßen aufgefangen hatten, frisches Meerschweinchenserum und auf 58 Grad erhitztes Serum eines nicht vorbehandelten Kaninchens zu, so trat prompt Gerinnung auf. Verwandten sie aber statt des Serums eines nicht vorbehandelten Kaninchens Serum eines vorbehandelten Tieres, das auf 58 Grad erhitzt war, so trat die Gerinnung, die natürlich mit frischem Serum allein auch auftrat, nicht ein. In dem vorbehandelten Kaninchen war also ein Stoff aufgetreten, der die Gerinnung durch frisches Serum hemmte. Bordet und Gengou bezeichneten diesen Stoff als Antifibrinferment. Da zu dieser Zeit die einzelnen Phasen der Blutgerinnung noch nicht genau bekannt waren, war der Begriff Antifibrinferment noch verschiedener Deutung zugänglich. Ich glaube aber, daß man aus der genauen Beschreibung jener Versuche, aus der immer wiederholten Beobachtung, daß mit frischem Serum bzw. mit eben zur Gerinnung gebrachtem Plasma, das ja einen bedeutenden Überschuß an Thrombin enthält, gearbeitet wurde, schließen darf, daß es sich hier um Thrombin bzw. Antithrombin handelte. Dafür spricht noch, daß die Wirkung des Fibrinfermentes durch Erhitzen auf 58 Grad zerstört wurde und daß bei allen Gerinnungsversuchen kein Calcium zugesetzt wurde. Diese Tatsachen sprechen unbedingt dafür, daß es sich um Thrombin und Antithrombin handelte.

Im Jahre 1927 stellten J. Bordet, E. Renaux und P. Bordet (6) abermals Versuche über die Antigenwirkung gerinnungsaktiver Stoffe an. Als Antigen wurde in diesem Versuch ein Lipoidextrakt aus roten Blutkörperchen benutzt. In der Zwischenzeit war der Blutgerinnungsvorgang wesentlich besser durchforscht worden. Gerade J. Bordet hat mit Delange (2, 3) zusammen sehr wesentlich zur Aufhellung der einzelnen Phasen der Blutgerinnung beigetragen. Nach der Ansicht von Bordet und Delange spielt sich die Blutgerinnung folgendermaßen ab: Das in den Endothelien vorhandene Cytozym (nach anderen die Thrombokinase) wirkt mit Calcium zusammen auf das im Plasma befindliche Proserozym und bildet daraus Serozym. Die Serozymentstehung wird dadurch wesentlich beschleunigt, daß das Blut mit rauhen Flächen in Berührung kommt. Auf das entstandene Serozym (nach anderen Prothrombin)

wirkt abermals Cytozym und Calcium und erzeugt Thrombin. Das Thrombin bildet dann aus Fibrinogen Fibrin.

Weiterhin haben Bordet und Delange (4) festgestellt, daß Cytozym durch Alkohol- bzw. Ätherextraktion aus den Thrombozyten und auch aus den Erythrozyten gewonnen werden kann. Nunmehr knüpfte Bordet an die Tatsache an, daß Lipoidextrakte durch Agglutination als Antigene erkannt werden können, und prüfte, ob auch durch die in den Lipoiden der Erythrozyten enthaltenen Cytozyme Antikörper erzielbar sind.

Seine Versuchsanordnung gestaltete sich entsprechend seinen Anschauungen über die Blutgerinnung nach folgendem Schema:

Er nahm Oxalatplasma, das als Proserozym diente; zu diesem brachte er Lipoidextrakt, der als Cytozym wirkte. Wenn er jetzt noch rekalzifizierte, mußte langsam Blutgerinnung eintreten. Den Gerinnungsvorgang konnte er stark beschleunigen, indem er noch Serozym zusetzte. Das Serozym gewann er, indem er am Tage vorher Plasma zum Gerinnen brachte und das Fibringerinnsel entfernte. Dieses frische Serum war reich an Serozym und Thrombin. Durch Aufbewahren von einigen Stunden verwandelte sich das Thrombin in Metathrombin, wurde also wirkungslos. Das Serum enthielt jetzt nur noch Serozym. Brachte man also Proserozym enthaltendes Plasma mit als Cytozym wirkendem Lipoidextrakt mit Calcium und Serozym enthaltendem Serum zusammen, so trat nach ganz kurzer Zeit Gerinnung ein. Setzte Bordet aber 15 Minuten vor Hinzusetzen des Serozyms auf 56 Grad erwärmtes Serum eines mit Lipoidextrakten vorbehandelten Kaninchens zu Proserozym, Calcium und Lipoidextrakt, so trat nur sehr stark verzögerte Gerinnung auf. Im Serum des vorbehandelten Kaninchens war also ein Stoff, der die Cytozymwirkung aufhob, ein Anticytozym, enthalten. Mit dieser serologischen Methode konnten die Forscher die Cytozyme der roten Blutkörperchen der verschiedenen Tiere von einander trennen.

Auch über den Antigencharakter des in der Muttermilch enthaltenen „Fibrinfermentes" sind bereits Untersuchungen angestellt worden. Gleichzeitig mit Moro und Hamburger hatte im Jahre 1901 J. Bernheim-Karrer (1) gefunden, daß Frauenmilch Hydrocelenflüssigkeit zum Gerinnen bringt. Er ging sogar in seinen Versuchen noch weiter und untersuchte die Wirkung von Frauenmilch auf Blut. Es gelang ihm auch, Blut, das er durch Zusatz von schwefelsaurem Magnesium flüssig hielt, durch Hinzufügung von Frauenmilch zu koagulieren. Da Bernheim-Karrer jedoch das Blut für seine Untersuchungen nicht für geeignet hielt, setzte er seine Versuche mit Hydrocelenflüssigkeit fort. Er ging von der Annahme aus, daß das Fibrinferment des Blutes und das Fibrinferment der Milch, wenn nicht identisch, so doch nahe verwandt seien. Diese Verwandtschaft suchte er zu beweisen. Da Bordet und Gengou gerade festgestellt hatten, daß das Fibrinferment des Blutes Antigencharakter hat, wollte er auch einen Antikörper für das Fibrinferment

der Milch erzeugen, um dann zu sehen, ob der durch Milch hervorgerufene Antikörper die Wirkung des Fibrinfermentes des Blutes und der durch Serum erzeugte Antikörper die Milchwirkung aufhebe. Es gelang ihm bei seinen Versuchen auch, ein Serum zu gewinnen, das die Frauenmilchwirkung hemmte, bei geeigneter Versuchsanordnung sogar aufhob. Weiterhin stellte er aber fest, daß auch das Serum nicht vorbehandelter Tiere eine ähnliche Wirkung auf die Frauenmilch hatte wie dasjenige von vorbehandelten Tieren. Er hielt diese Feststellung für eine Bestätigung seiner Annahme, daß das Fibrinferment der Milch mit dem Fibrinferment des Blutes verwandt sei. Er nahm nämlich an, daß schon normalerweise im strömenden Blut immer etwas Fibrinferment entstünde, das einen Antikörper erzeuge. Dieser Antikörper hemme nun das Fibrinferment der Milch. Nun können wir aber annehmen, daß die Vorstellungen, die sich Bernheim-Karrer über die nahe Verwandtschaft beider „Fibrinfermente" machte, nicht richtig waren. Derjenige Stoff, den er mit „Fibrinferment des Blutes" bezeichnet, ist Thrombin, und es spricht nichts dafür, daß das gerinnungsfördernde Mittel der Frauenmilch Thrombin ist. Weiterhin ist Bernheim-Karrers Annahme, daß schon normalerweise immer etwas Fibrinferment im strömenden Blute entstünde, das dann einen Antikörper hervorrufe, nicht bewiesen. Daß ein Antithrombin bzw. Antiprothrombin, das im Blute oder im Gewebe vorkommt, auch die Wirkung der Frauenmilch aufheben kann, geht aus meinen oben erwähnten Heparinversuchen (vergl. Versuch 6) hervor. Aber dieses Antithrombin wird sicher nicht auf immunisatorischem Wege erzeugt. Dann zeigten uns die Versuche von Leo Loeb, Fleisher und Tuttle (17), daß es gelingt, die gerinnungsfördernde Wirkung von Gewebskoagulinen aufzuheben, wenn man bei Zimmertemperatur normales Serum auf sie einwirken läßt. Die hemmende Wirkung des Serums läßt sich nach einer Einwirkungsdauer von zwanzig bis dreißig Minuten feststellen. Da in den Versuchen von Bernheim-Karrer eine Erstarrung erst nach dreißig Minuten bis zwei Stunden auftrat (in den verschiedenen Gerinnungsversuchen waren die Gerinnungszeiten verschieden), kann man nicht mehr mit Sicherheit sagen, ob die Wirkung des Serums auf die Frauenmilch vom Vorhandensein von Antikörpern abhing oder ob sie im Sinne der Versuche von Loeb, Fleisher und Tuttle zu bewerten ist.

Immerhin lassen die Untersuchungen von Bernheim-Karrer einen Antigencharakter des in der Frauenmilch enthaltenen blutgerinnungsfördernden Mittels vermuten, so daß es wohl angebracht ist, diese Frage mit anderer Versuchsanordnung einer Lösung zuzuführen.

Versuchs-Anordnung.

Die Versuche wurden mit Menschen- bzw. Kaninchenplasma angestellt.

1. Herstellung des Plasmas: Venenblut, das aus der Armvene des Menschen bzw. aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen

wurde, wurde sofort in eine 3,8 %ige Natrium-citricum-Lösung geleitet. Das Verhältnis der Blut-/Citratmenge war 4 : 1. Dann wurde solange zentrifugiert, bis sich Plasma von den Zellen abgesetzt hatte; das Plasma wurde abgetrennt und dann allein nochmals etwa eine halbe Stunde zentrifugiert. Das Plasma wurde dann über Nacht im Eisschrank stehen gelassen, am folgenden Tag nochmals eine halbe Stunde zentrifugiert, dann zu den Versuchen verwandt.

2. Als Calcium diente eine 2,0 %ige $CaCl_2$-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung.

3. Muttermilch wurde immer im frischen Zustande direkt nach dem Abpumpen gebraucht; die Mütter waren gesund und fieberfrei. Aus äußeren Gründen konnte ich nur Milch von solchen Müttern verwenden, die sich am siebenten bis zehnten Wochenbettstage befanden und konnte deshalb (nach S o l é) keine optimale Wirkung erzielen.

4. Kuhmilch wurde auch nur in ganz frischem Zustande zu den Versuchen genommen.

5. Als Heparin verwandte ich Heparin Kahlbaum, von dem ich eine 0,3 %ige Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung herstellte.

6. Bei meinen Versuchen verwandte ich pro Versuch 1,0 ccm Plasma, 0,3 ccm $CaCl_2$ und 0,2 ccm Muttermilch.

7. Die Gesamtflüssigkeitsmenge wurde in allen Versuchsreihen durch Ausgleich mit physiologischer Kochsalzlösung konstant erhalten.

8. Als Gerinnungszeit gilt die Zeit vom Calciumzusatz bis zum Eintritt der Erstarrung.

9. Für alle Proben einer Versuchsreihe wurde dasselbe Plasma verwandt.

Versuchs-Berichte. *)

Um die Wirkung der Muttermilch zu beweisen, stellte ich folgende Versuche an:

Versuch I.

Plasma	$CaCl_2$	Muttermilch	Gerinnungszeit
1,0	0,3	—	7½ Min.
1,0	0,3	0,2	1½ Min.

0,2 ccm frischer Muttermilch setzen die Gerinnungszeit auf ein Fünftel der Zeit herab. Deutliche Wirkung der Muttermilch.

Als Vergleichsversuch wird statt Muttermilch Kuhmilch (in frischem Zustand) zugesetzt.

Versuch II.

Plasma	$CaCl_2$	Kuhmilch	Gerinnungszeit
1,0	0,3	—	7½ Min.
1,0	0,3	0,2	8 Min.

Die Gerinnungszeit wird durch Hinzufügen von Kuhmilch in keiner

*) Es wurden zahlreiche Versuche angestellt. In diesem Berichte sind immer Proben der übereinstimmenden Versuche wiedergegeben.

Weise beeinflußt, also die Wirkungslosigkeit der Kuhmilch im Gegensatz zur Muttermilch bewiesen.

Um die Wirkungsstärke der Muttermilch in verschiedenen Verdünnungen zu prüfen, wird die Muttermilch in geometrischer Reihe ($^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ usw.) mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Wir erhalten folgende Resultate:

Versuch III.

Plasma	$CaCl_2$	Muttermilch	Gerinnungszeit
1,0	0,3	0	9 Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_{128}$	9 Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_{64}$	$5^1/_2$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_{32}$	$4^1/_4$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_{16}$	$2^1/_2$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_8$	$2^1/_2$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_4$	$2^1/_2$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_2$	$2^1/_2$ Min.
1,0	0,3	0,2 Verd. $^1/_1$	$1^1/_4$ Min.

Hier bemerken wir schon eine deutliche Wirkung bei einer Verdünnung von 1 : 64 (Bestätigung der Angaben von Kraszewski und Lindenfeld). Die Wirksamkeit der Muttermilch steigt mit ihrer stärkeren Konzentration. Haben wir bis jetzt zu unseren Gerinnungsversuchen immer Calcium hinzugefügt, also stillschweigend angenommen, daß die Muttermilch eine Thrombokinase ist, so ist jetzt zu prüfen, wie sie sich veränderten Calciumkonzentrationen gegenüber verhält.

Versuch IV.

In diesem Versuch wird statt der üblichen 2 %igen eine 0,2 %ige $CaCl_2$-Lösung verwandt.

$CaCl_2$	Muttermilch	Plasma	Gerinnungszeit
0,3	0,2	1,0	keine Gerinnung n. 24 Std.
0,6	0,2	1,0	keine Gerinnung n. 24 Std.
0,9	0,2	1,0	19 Minuten
1,2	0,2	1,0	13 Minuten
1,5	0,2	1,0	4 Minuten 25 Sekunden
1,8	0,2	1,0	3 Minuten 55 Sekunden
2,1	0,2	1,0	3 Minuten 24 Sekunden
2,4	0,2	1,0	3 Minuten 14 Sekunden
3,0	0,2	1,0	2 Minuten 57 Sekunden
3,6	0,2	1,0	3 Minuten 9 Sekunden
7,0	0,2	1,0	4 Minuten 33 Sekunden

Aus dieser Tabelle ersehen wir erstens, daß Muttermilch allein Citratplasma nicht zur Gerinnung bringt, also kein Thrombin enthält. Fernerhin zeigt sich, daß durch steigende Calciummengen eine Optimumkurve entsteht, deren Gipfel bei 3,0 (entsprechend 0,3 ccm der gewöhnlichen Versuche) liegt.

Nach den Angaben von Solé versuchte ich nun einen Extrakt herzustellen. Ich zentrifugierte frische Muttermilch, extrahierte den Rahm mit Aceton und extrahierte aus dem Rückstand die blut-

gerinnungsfördernde Substanz mit physiologischer Kochsalzlösung. Gerinnungsversuche mit dem Extrakt ergaben folgende Resultate:

Versuch V.

Plasma	Extrakt	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
1,0	—	0,3	5½ Minuten
1,0	0,1	0,3	4 Minuten
1,0	0,2	0,3	4 Minuten
1,0	0,4	0,3	3¼ Minuten
1,0	0,6	0,3	3 Minuten
1,0	0,8	0,3	2¾ Minuten
1,0	1,0	0,3	2¾ Minuten

Es läßt sich also aus dem Acetonrückstand ein gerinnungsaktiver Stoff gewinnen. Auch hier wächst die Wirkung mit der Konzentration des Stoffes. Allerdings ist der Extrakt wesentlich weniger wirksam als native Muttermilch. Das konnte ich später noch deutlicher dadurch sehen, daß schon eine ganz geringe Heparinmenge genügte, um die Extraktwirkung aufzuheben. Es war mir also nur gelungen, einen mäßig wirksamen Acetonextrakt darzustellen. Für meine weiteren Versuche verzichtete ich aber besonders aus dem Grunde auf die Verwendung von Aceton-Extrakten, weil ich keine Sicherheit darüber hatte, ob nicht wesentliche Bestandteile der Muttermilch durch die Isolierung entfernt werden.

So habe ich denn weiterhin immer mit nativer Muttermilch gearbeitet. Zunächst untersuchte ich, ob sich die Muttermilchwirkung hemmen läßt, wenn man Heparin als Hemmungskörper benutzt.

Versuch VI.

Heparin	Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
—	1,0	—	0,3	6 Minuten 40 Sekunden
0,03 mg	1,0	0,2	0,3	2 Minuten 35 Sekunden
0,06 mg	1,0	0,2	0,3	2 Minuten 45 Sekunden
0,09 mg	1,0	0,2	0,3	2 Minuten 52 Sekunden
0,12 mg	1,0	0,2	0,3	3 Minuten 10 Sekunden
0,15 mg	1,0	0,2	0,3	3 Minuten 18 Sekunden
0,18 mg	1,0	0,2	0,3	3 Minuten 18 Sekunden
0,21 mg	1,0	0,2	0,3	3 Minuten 45 Sekunden
0,24 mg	1,0	0,2	0,3	4 Minuten 10 Sekunden
0,27 mg	1,0	0,2	0,3	4 Minuten 53 Sekunden
0,4 mg	1,0	0,2	0,3	38 Minuten

Dieser Versuch ergibt einen deutlichen Antagonismus zwischen Muttermilch und Heparin. Die Menge, die die Wirkung von 0,2 ccm Muttermilch aufhebt, liegt zwischen 0,3 und 0,4 mg Heparin.

Da es mir jetzt darauf ankam, herauszufinden, ob die aktive Substanz der Muttermilch ein Antigen ist oder nicht, und ich als Testtier das Kaninchen verwenden wollte, probierte ich aus, welchen Einfluß die Muttermilch auf ein Gemisch von Kaninchen- und Menschenplasma hat. Es ergab sich, daß, wenn man Menschen- und Kaninchenplasma mischte, auch hier eine Muttermilchwirkung auf-

tritt; allerdings muß man, um vergleichbare Werte zu bekommen, die Gesamtplasmamenge konstant erhalten, also z. B. 0,1 Menschenplasma zu 0,9 Kaninchenplasma hinzufügen.

Diese Werte ergibt der

Versuch VII.

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
—	1,0	—	0,3	10 Min. 11 Sek.
1,0	—	—	0,3	12 Min.
—	1,0	0,2	0,3	1 Min. 23 Sek.
0,1	0,9	0,2	0,3	1 Min. 02 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	1 Min.
0,4	0,6	0,2	0,3	49 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	51 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	46 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	56 Sek.
0,9	0,1	0,2	0,3	51 Sek.

Hier ergibt sich, daß man Menschen- und Kaninchenplasma mischen kann, ohne die Muttermilchwirkung zu beeinträchtigen. Die Gerinnungszeiten sind bei jeder Mischung fast gleich. Die größte Differenz liegt zwischen 46 Sekunden und 1 Minute 2 Sekunden, also bei 16 Sekunden.

Diese unerhebliche Differenz muß man als Fehlergrenze in Rechnung setzen. Weiterhin ergibt sich aus diesem Versuch, daß bei Mischplasma, ganz unabhängig von der Zusammensetzung der Mischung, die Gerinnungsbeschleunigungswirkung der Muttermilch noch deutlicher ausgeprägt ist. (Menschenplasma allein 1 Minute 23 Sekunden, höchste Gerinnungszeit der Mischung 1 Minute 2 Sekunden.) Diese Beobachtung konnte ich bei sehr vielen Versuchen bestätigen. Es kann sich hier um keinen Zufallsbefund handeln. Um die Wirkung bzw. Wirkungslosigkeit der Kuhmilch auch bei Mischplasma zu prüfen, machte ich den

Versuch VIII.

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Kuhmilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	6 Min. 9 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	5 Min. 11 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	5 Min. 2 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	5 Min. 44 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	4 Min. 55 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	5 Min. 13 Sek.
0,8	0,2	0,2	0,3	5 Min. 16 Sek.
0,9	0,1	0,2	0,3	5 Min. 6 Sek.
1,0	—	—	0,3	5 Min. 59 Sek.
—	1,0	—	0,3	6 Min. 18 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	5 Min. 40 Sek.

Wir sehen hier, daß bei Mischplasma und Kuhmilch wohl eine leichte Gerinnungsbeschleunigung auftritt. Es ist aber anzunehmen,

daß diese Beschleunigung infolge der Mischung allein (wie oben) und nicht durch die Kuhmilch hervorgerufen wird. Zur Prüfung der Antigennatur des Cytozyms der Muttermilch wurde nunmehr versucht, bei Kaninchen auf immunisatorischem Wege einen Antikörper, also ein Anti-Cytozym, gegen das Muttermilch-Cytozym darzustellen. Zu diesem Zwecke spritzten wir zunächst in Abständen von einer Woche Kaninchen je 5 ccm gerinnungsaktiver Frauenmilch subcutan. Da auf diese Dosis hin noch keine Wirkung eintrat, wurde vom dritten Male ab die Frauenmilchdosis auf 10 ccm erhöht. Als Vergleich wurden einem anderen Tiere dieselben Mengen Kuhmilch injiziert. Daß die Tiere überhaupt Antikörper gebildet hatten, wurde durch Anstellen der Präcipitinreaktion geprüft. Nachdem das Tier zweimal je 10 ccm Muttermilch bekommen hatte, wurde aus der Ohrvene Blut entnommen und daraus Plasma hergestellt. Die Präcipitinreaktion ergab eine Ausflockung von 0,4 ccm Immun-Plasma.

Versuch IX

(mit vorbehandeltem Kaninchenplasma. Dem Kaninchen wurden zweimal je 5 ccm und zweimal je 10 ccm Frauenmilch in einem Intervall von je 8 Tagen subcutan gespritzt.)

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
—	1,0	0,2	0,3	2 Min.
0,1	0,9	0,2	0,3	1 Min. 7 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	1 Min. 2 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	1 Min. 12 Sek.
0,8	0,2	0,2	0,3	1 Min. 13 Sek.
0,9	0,1	0,2	0,3	1 Min. 7 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	1 Min. 38 Sek.

Wir sehen hier absolut keinen Unterschied, wenn wir diese Kurve mit der Kurve des unvorbehandelten Tieres vergleichen. Sämtliche Werte liegen unter der Gerinnungszeit des Menschenplasmas allein. Man könnte also eine Antigenwirkung ausschließen. Von der Überlegung ausgehend, daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion eine gewisse Zeit braucht — einen Hinweis dafür boten mir ja auch die Versuche Bordet's, der vor der endgültigen Einleitung der Gerinnung mit Serozym Antigen und Antikörper 15 Minuten aufeinander einwirken ließ —, habe ich bei dem gleichen vorhin verwandten Plasma zuerst das Plasma-Gemisch und die Muttermilch eine halbe Stunde lang bei 37 Grad stehen lassen, bevor ich die Gerinnung mit Calcium einleitete. Ich erhielt dann folgende Werte:

Versuch X.

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	1 Min. 20 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	1 Min. 50 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	2 Min. 51 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	3 Min. 10 Sek.

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,9	0,1	0,2	0,3	3 Min. 15 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	3 Min. 36 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	1 Min. 54 Sek.

Hier sehen wir mit steigenden Mengen von Kaninchenplasma eine Gerinnungsverzögerung. Der Wert bei 0,1 liegt noch deutlich unterhalb der Gerinnungszeit von Menschenplasma allein. Bei 0,3 Kaninchenplasma sind beide Werte gleich. Die Gerinnungszeiten sind bei 0,9 Kaninchenplasma etwa 100 %ig länger als bei Menschenplasma allein und steigen bei 1,0 Kaninchenplasma noch etwas höher. Hier könnte es sich also wirklich um eine Antikörperwirkung handeln, dafür spräche in erster Linie die Verlängerung der Gerinnungszeit parallel zur Menge des zugefügten Kaninchenplasmas. Man könnte natürlich auch an eine Schädigung der gerinnungsaktiven Substanz in der Muttermilch durch Stehen mit Plasma denken, also an ähnliche Vorgänge, wie sie Leo Loeb, Fleisher und Tuttle bei Aufeinanderwirkenlassen von Serum und Gewebskoagulinen beobachteten. Dagegen spricht in erster Linie die Tatsache, daß Menschenplasma allein bei direkter Hinzuführung des Calciums nach 2 Minuten, bei Stehenlassen von einer halben Stunde nach 1 Minute 54 Sekunden gerann. Es mußte aber zur weiteren Sicherheit bei dieser Versuchsanordnung auch Plasma von unvorbehandelten Kaninchen geprüft werden.

Versuch XI

(Plasma eines unvorbehandelten Tieres. Plasma und Muttermilch eine halbe Stunde bei 37 Grad von Hinzufügen des Calciums).

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	1 Min. 26 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	1 Min. 28 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	1 Min. 46 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	1 Min. 42 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	1 Min. 14 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	1 Min. 38 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	1 Min. 30 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	1 Min. 44 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	1 Min. 46 Sek.

Wir sehen hier genau wie beim unvorbehandelten Kaninchen, bei dem Calcium direkt zugesetzt wird, daß die Gerinnungszeit unter der Gerinnungszeit des Menschenplasmas allein bleibt bzw. diese gerade erreicht. Also von einer Schädigung des gerinnungsfördernden Prinzips der Muttermilch durch Stehenlassen mit Plasma kann wohl keine Rede sein. Diese Ansicht wird noch bewiesen durch die Ergebnisse, die wir bei den Versuchen erhielten, bei denen mit Kuhmilch vorbehandeltes Kaninchenplasma verwandt wurde.

Versuch XII

(Plasma eines mit Kuhmilch vorbehandelten Kaninchens).

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	2 Min. 4 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	2 Min. 13 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	1 Min. 56 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	1 Min. 38 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	2 Min. 30 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	2 Min.
0,7	0,3	0,2	0,3	2 Min.
1,0	—	0,2	0,3	1 Min. 50 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	2 Min. 36 Sek.

Hier liegen sämtliche Werte unter der Gerinnungszeit von Menschenplasma allein, also genau so wie bei dem unvorbehandelten Kaninchen. Kuhmilchvorbehandlung ruft also nicht dieselbe Wirkung hervor wie Vorbehandlung mit Menschenmilch. (Die im ganzen etwas hohen Gerinnungszeiten sind mit der Schwankung der Muttermilchwirkung zu erklären.)

Untersuchte ich ein anderes mit Muttermilch vorbehandeltes Tier, so erhielt ich folgende Ergebnisse:

Versuch XIII.

(Mit Muttermilch vorbehandeltes Tier. Das Kaninchen bekam einmal 5 ccm und dreimal je 10 ccm Frauenmilch subcutan eingespritzt. Präcipitin von 0,3 ccm Plasma ab positiv. Vor Calciumzusatz Stehenlassen von Plasmagemisch und Muttermilch eine halbe Stunde lang bei 37 Grad.)

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	3 Min. 14 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	4 Min. 23 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	5 Min. 4 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	5 Min. 11 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	5 Min. 25 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	6 Min. 46 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	5 Min. 5 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	4 Min. 26 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	3 Min. 42 Sek.

Auch hier sehen wir wieder ein deutliches Größerwerden der Gerinnungszeiten mit steigenden Kaninchenplasmamengen. Eine Hinzufügung von 0,6 ccm Kaninchenplasma erhöht die Gerinnungszeit des Menschenplasmas allein um etwa 100 %. Die am Schluß der Tabelle abfallenden Werte sind dadurch zu erklären, daß Eigengerinnung des Menschenplasmas allein länger dauert als die vom Kaninchenplasma allein.

Zum Schluß möchte ich noch einen Versuch anführen, der zeigt, daß die Gerinnungszeiten sich nicht immer so schön und gleichmäßig steigern wie in den vorher angeführten Versuchen. Im einzelnen

weiß ich nicht genau, welche Faktoren hier störend wirken können. Aber ich glaube, selbst bei dem nicht typisch ausgefallenen Versuch kann man noch eine deutliche Antikörperwirkung feststellen.

Versuch XIV.

(Mit Muttermilch vorbehandeltes Kaninchen. Präcipitin-Reaktion von 0,3 ccm Plasma ab positiv. Plasmagemisch und Muttermilch stand vor Calciumhinzufügung eine halbe Stunde lang bei 37 Grad.)

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	45 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	1 Min. 48 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	2 Min. 31 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	1 Min. 13 Sek.
0,5	0,5	0,2	0,3	2 Min. 46 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	30 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	3 Min. 43 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	1 Min. 58 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	1 Min. 45 Sek.

Bei diesem Versuche müssen wir annehmen, daß einige Proben aus unbekannten Ursachen verunglückt sind. Das ändert aber nichts an der Tatsache, daß bei Hinzufügung von 0,7 Kaninchenplasma die Gerinnungszeit gegenüber Menschenplasma allein über 100 % höher ist.

Da in allen Versuchen mit unvorherbehandelten bzw. mit mit Kuhmilch vorbehandelten Tieren die Muttermilchgerinnungszeit im Mischplasma immer unter der Gerinnungszeit von Menschenplasma allein lag, beim vorbehandelten Kaninchen aber diese Zeit um über 100 % verlängert wurde, muß man schließen, daß im Plasma des vorbehandelten Kaninchens ein Stoff aufgetreten ist, der der Wirkung des Muttermilchcytozyms entgegen wirkt, daß also die gerinnungsfördernde Substanz der Muttermilch ein Antigen ist.

Ich habe dann weiterhin geprüft, ob die Antigenwirkung nach Unterbrechung der Immunisierung bestehen bleibt. Ein Kaninchen, bei dem ich deutliche Antigenwirkung festgestellt hatte, wurde drei Wochen lang nicht gespritzt, dann das Plasma wie in den vorherigen Versuchen geprüft.

Versuch XV.

(Kaninchen, das Antigenwirkung zeigte, wird drei Wochen lang nicht gespritzt, Plasmagemisch und Muttermilch wirken vor Calciumzusatz eine halbe Stunde bei 37 Grad aufeinander ein.)

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,1	0,9	0,2	0,3	2 Min. 2 Sek.
0,2	0,8	0,2	0,3	2 Min. 15 Sek.
0,3	0,7	0,2	0,3	2 Min. 29 Sek.
0,4	0,6	0,2	0,3	2 Min. 26 Sek.

Kaninchen-Plasma	Menschl. Plasma	Muttermilch	$CaCl_2$	Gerinnungszeit
0,5	0,5	0,2	0,3	2 Min. 59 Sek.
0,6	0,4	0,2	0,3	1 Min. 35 Sek.
0,7	0,3	0,2	0,3	2 Min. 6 Sek.
1,0	—	0,2	0,3	2 Min. 36 Sek.
—	1,0	0,2	0,3	2 Min. 36 Sek.

Diese Werte entsprechen ungefähr denjenigen beim unvorbehandelten Tier. Nur einmal, bei Hinzufügung von 0,5 ccm Kaninchenplasma, übersteigt die Gerinnungszeit die von Menschenplasma allein um 23 Sekunden. Wir sehen, daß mit dem Aussetzen des Spritzens um drei Wochen die Antikörperwirkung des Plasmas verloren gegangen ist.

Ergebnisse:

1. Frauenmilch fördert die Blutgerinnung.
2. Kuhmilch ist ohne Wirkung auf die Gerinnung.
3. Frauenmilch wirkt noch in einer Verdünnung 1 : 64.
   Die für 1—3 wiedergegebenen Versuchsberichte bilden eine Bestätigung der Angaben von Solé und von Kraszewski und Lindenfeld.

   Ferner wurde gefunden:
4. Zum Hervorrufen von Gerinnung durch Muttermilch ist unbedingt ein Zusatz von Calcium notwendig. Man kann eine optimale Calciummenge ermitteln. Sie beträgt bei meiner Versuchsanordnung 0,3 ccm einer 2%igen $CaCl_2$-Lösung bei Verwendung von 1 ccm Menschenplasma und 0,2 ccm Muttermilch.
5. Es wird der Antagonismus zwischen Heparin und Muttermilch gezeigt. Dadurch wird eine weitere quantitative Beziehung der Muttermilch festgestellt und zugleich sichergestellt, daß die Wirkung der Muttermilch durch Hemmungsstoffe zu beeinflussen ist.
6. Es wird gezeigt, daß nach Immunisierung mit Muttermilch ein Hemmungskörper im Plasma der Kaninchen auftritt. Bei Vorbehandlung von Kaninchen mit Kuhmilch kommt es nicht zum Auftreten von Hemmungskörpern.

Damit ist der Antigencharakter des Cytozyms der Muttermilch und die Spezifität des Antigens resp. der Antikörperbildung nachgewiesen. Wie es auch sonst bei der Antikörperbildung zu beobachten ist, schwankt der Gehalt des Serums an Antikörpern.

1. Bernheim-Karrer, J.: Untersuchungen über das Fibrinferment der Milch. Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. 31. 388—400. 1902.
2. Bordet, J. und L. Delange: La coagulation du sang et la genèse de la thrombine. Annales de l'Institut Pasteur. 26. 657—674. 1912.
3. Bordet, J. und L. Delange: La coagulation du sang et la genèse de la thrombine (suite et fin.). Annales de l'Institut Pasteur. 26. 737—766. 1912.
4. Bordet, J. und L. Delange: Sur la nature du cytozyme. Recherches sur la coagulation du sang. Annales de l'Institut Pasteur. 27. 341—358. 1913.
5. Bordet, J. und O. Gengou: Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants. Annales de l'Institut Pasteur. 15. 129—144. 1901.
6. Bordet, J., E. Renaux et P. Bordet: La spécifité zoologique des lipoïdes et spécialement du cytozyme dans la coagulation du sang. Comptes rendus de la Société de Biologie. 96. II. 141. 1927.
7. Brahn, B., A. Klarenbeek und T. Langner: Onderzoek over een nieuw bloedstollingsmiddel. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. 4362. 1935.
8. Dimmel: Weitere Fälle von Blutstillung mit Muttermilch bei Hämophilie. Offizielles Protokoll der Gesellschaft der Ärzte in Wien. Sitzung vom 2. November 1934. Wiener klinische Wochenschrift. II. 1370. 1934.
9. Feriz, H.: Bloedstelping door een nieuw Pektine-praeparat. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. Heft I. 1936.
10. Feissly, R.: Action de la pectine sur la coagulation du sang. Comptes rendus des séances, et mémoires de la société de biologie. 77. 317. 1925.
11. Gohrbandt, Erwin: Beschleunigung der Blutgerinnung. 59. Tagung der Dtsch. Ges. f. Chirurg., Berlin, Sitz. vom 24. IV. 1935. Zentralorgan für die gesamte Chirurgie und ihre Grenzgebiete. 73. Heft 2. 1935.
11a. Gohrbandt, Erwin: Beschleunigung der Blutgerinnung. Therapie der Gegenwart. 76. Heft 6. 281. 1935.
12. Grunke, W.: Die hämorrhagische Diathese und die Blutstillung. Verein der Ärzte, Halle (Saale). Sitzung vom 6. Februar 1935. Klin. Wochenschrift. 14. Nr. 29. 1051. 1935.
13. Howell, W. H.: The purification of heparin and its chemical and physiological reactions. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. Vol. XLII. 199—206. 1928.
14. Kraszewski, W. und L. Lindenfeld: Über die blutgerinnungsfördernden Eigenschaften der Muttermilch. Klinische Wochenschrift. 14. Nr. 24. 863. 1935.
15. Kochs, Heinrich: Über ein Pektinpräparat als Blutstillungsmittel und Beitrag zur Behandlung der Colitis ulcerosa. Münchener medizinische Wochenschrift. Nr. 32. 1284—1285. 1935.
16. Lindenfeld, L.: L'action hémostatique du lait de femme. Presse Médicale. Nr. 68. 1332. 1935.
17. Loeb, Leo, Moyer S. Fleisher und Lucius Tuttle: The interaction between blood serum and tissue extract in the coagulation of the blood. Journal of Biological Chemistry. 461—506. 1922.
18 Mellanby, J.: Heparin and blood coagulation. Proc. roy. Soc. London. Band 116. 1—9.
19. Maréchal, H.: Action hémostatique de la pectine. Bulletin Académie de Médicine, 103. 312—314. 1930.
20. Moro, E. und F. Hamburger: Über eine neue Reaction der Muttermilch. Ein Beitrag zur Kenntnis der Unterschiede zwischen Menschenmilch und Kuhmilch. Wiener Klinische Wochenschrift. 121. 1902.

21. Riesser, Otto: Experimentelle Untersuchungen über die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Pektine. Klinische Wochenschrift. 958—961. 1935.
22. Riesser, Otto: Die Pektine und ihre therapeutische Verwendung. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Journal suisse de Médicine), 65. Nr. 49. 1935.
23. Sack, Georg: Über die hämostyptische Wirkung der Pektine, insbesondere bei Hämophilie. Klinische Wochenschrift. Heft 43. 1536 bis 1538. 1935.
24. Salzer: Weitere Fälle von Blutstillung mit Muttermilch bei Hämophilie. Offizielles Protokoll der Gesellschaft der Ärzte in Wien. Sitz. vom 2. Nov. 1934. Wiener klinische Wochenschrift II. 1370. 1934.
25. Schmitz, Adolf und Luise Kühl: Fortgesetzte Untersuchungen über Heparin; die Inaktivierung des Heparins im Blut. Hoppe-Seylers Zeitschrift. 234. 212—216. 1935.
26. Solé, A.: Die Muttermilch als Blutstillungsmittel. Wiener klinische Wochenschrift. 258. 1934.
26a. Weitere Fälle von Blutstillung mit Muttermilch bei Hämophilie. Offizielles Protokoll der Gesellschaft der Ärzte in Wien. Sitz. vom 2. Nov. 1934. Wiener Klinische Wochenschrift. II. 1370. 1934.
27. Solé, A.: Die Muttermilch als Blutgerinnungsmittel. Klin. Wochenschrift. 38. 1354—1359. 1935.
28. Takashima Masayuki: Über den Einfluß von Körpersäften auf die Blutgerinnung. I. Mitteilung. Über den Einfluß des Speichels auf die Gerinnnung des Blutes. Acta scholae medicinalis Universitatis imperialis in Kioto. 16. Fasc. I. 107—115. 1933.
29. Takashima Masayuki: Über den Einfluß des Magensaftes, der Galle, des Harnes, des Transudates und Exsudates auf die Gerinnung des Blutes. Acta scholae medicinalis Universitatis imperialis in Kioto. 16. Fasc. II. 216—236. 1933. Über den Einfluß von Körpersäften auf die Blutgerinnung. II., III. und IV. Mitteilung.
30. Trauner: Verein der Ärzte in Steiermark (Graz). Sitzung vom 15. Juni 1934. Klinische Wochenschrift Nr. 1. 37. 1934.
31. Violle, H. und L. de Saint-Rat: De la pectine et de ses effets hémostatiques. Bull. Académie de Médecine, Paris, 92. 1097—1199. 1924.
32. Violle, H. und L. de Saint-Rat: Des propriétés hémostatiques de la pectine. Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences. 180 I. 603—605. 1925.
33. Wichmann: Beschleunigung der Blutgerinnung. Ges. f. Chirurg. Berlin, Sitz. vom 24.—27. IV. 1935. Zentralorgan für die gesamte Chirurgie und ihre Grenzgebiete. 73. Heft II. 1935.

Lebenslauf.

Ich wurde am 22. Februar 1908 als Sohn des Viehhändlers Bernhard Adler und seiner Ehefrau Sophie, geb. Strauß, in Schlüchtern (Hessen-Nassau) geboren. Von Ostern 1914 bis Ostern 1918 besuchte ich die Volksschule, daran anschließend bis Ostern 1924 die Städtische Lateinschule in Schlüchtern. Dann ging ich in die Oberrealschule in Fulda, wo ich Ostern 1927 mein Reifezeugnis bekam. Nach einjährigem Besuch der Thora-Lehranstalt in Frankfurt a. M. studierte ich von Ostern 1928 ab in Frankfurt a. M. Medizin. Am 20. Juli 1930 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung mit sehr gut und am 9. Dezember 1933 das Staatsexamen mit gut. Ich lernte ein Jahr lang Orthopädie-Mechanik, machte vom 1. Januar 1935 bis zum 1. Januar 1936 mein Praktisches Jahr am Krankenhaus der jüdischen Gemeinde in Berlin und arbeite seit dieser Zeit als Hospitant im Zentrallaboratorium dieses Krankenhauses.

Die vorliegende Arbeit wurde mir von Herrn Professor Dr. Martin Jacoby gegeben, dem ich für seine Anregungen und seine Förderung herzlich danke.